

手術的侵襲の生体に及ぼす影響並びにその対策 (その 34)

塩酸プロカインの腸管運動に関する研究

第2篇 塩酸プロカインの作用機序について

新津谷 哲

札幌医科大学外科学教室 (指導 高山教授)

Influence of Operation on Living Body and Its Treatment (No. 34)

Effects of Procaine on Intestinal Movement

II. Mechanism of the Action of Procaine

By

SATORU NITSUYA

Department of Surgery, Sapporo University of Medicine

(Directed by Prof. T. TAKAYAMA)

1905年 Einhorn および Uhlfeder¹⁾ によつて合成された塩酸プロカインの局所麻痺剤としての作用はいまさら贅言を要しない。

しかるに最近急速に塩酸プロカインの自律神経系に対する作用が注目されるようになり、今日まで実験的並びに臨床的に多くの研究がおこなわれてきた^{2)~7)}。

私は腸管運動に及ぼす塩酸プロカインの作用を知らんとして、家兎の腸管および生体内腸管に対してこれまで余り試みられていなかった薬理学的立場からまずその単独作用を追求し、その結果を第1篇において報告した。即ちプロカインは腸管および生体内腸管に対して一定の濃度の範囲内では緊張の低下、振幅の縮小、収縮頻度の減少、および腸管自発運動の低下等の明かな抑制作用が観察された。

よつて私はこの塩酸プロカインの抑制作用の侵襲点を窺わんとしていろいろの薬物との関係を系統的に検索し、それらの薬物に対する反応からその作用機序を知らんとして本実験を企図した。

実験方法および実験材料

動物は体重2kg前後の成熟家兎を使用し、前篇⁸⁾と同じく腸管の運動はマグヌス氏法により、生体内腸管の運動は Trendelenburg 氏法および Straub 氏変法にしたがつてそれぞれの運動を煤紙上に描画せしめた。

なお腸管において使用した塩酸プロカイン量は前篇の結果を総合して特別のばあいを除き $1:5 \times 10^{-5}$ を標準と考え使用、また生体内実験においては薬物はすべて家兎の耳介静脈内へ注射をおこなつた。

使用薬品は塩化アドレナリン (三共製薬)、塩酸ピロカルピン (模範薬品研究所)、硫酸アトロピン (田辺製薬)、硫酸マグネシウム (関東化学)、塩化バリウム (関東化学)、塩化マグネシウム (メルク)、酒石酸ニコチン (メルク) および塩酸プロカイン (第一製薬) である。

実験成績

薬用量は追加した薬物量を腸管を浸漬しているタイロー氏液 100 cc 中の濃度に換算して記載した。

1) 塩化アドレナリンとの関係: 正常腸管にアドレナリン $1:5 \times 10^{-7}$ 濃度を適用すると緊張は急激に低下するとともに振幅も減少してくる。この状態の腸管に引き続きプロカインを滴下するとさらに緊張の低下したままの状態が継続する。しかしこのばあい軽度ながら振幅は増大するのが見られるようである (Fig. 1 参照)。

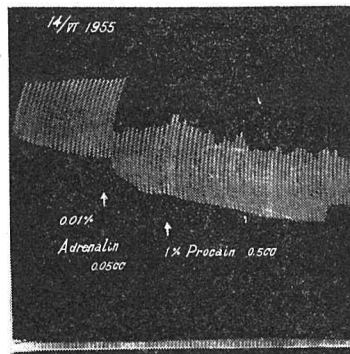


Fig. 1.

つぎに予めプロカインの前処置で緊張の低下と振幅の減少のおきている腸管にアドレナリン 1.5×10^{-7} 濃度を作用させるとやはり緊張の低下の状態がそのまま継続するが振幅は増大の傾向が見られた。

2) 硫酸アトロピンとの関係：

a) 腸管の場合： 1.5×10^{-5} 濃度のアトロピン前処置により腸管の運動を抑制させ、もはやピロカルピン 1.3×10^{-5} を作用させても腸管の運動亢進がおこらない状態のもとにおいてプロカインを注加すると、腸管の緊張度には変化は認められないが、ただちに振幅の増大をきたしその後徐々に振幅の増大を維持したまま軽度の緊張の下降が認められた (Fig. 2 参照)。

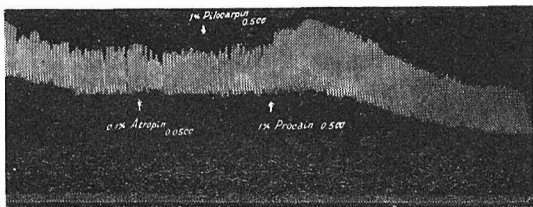


Fig. 2.

しかし逆にさきにプロカインを作用させて運動の抑制をおこさせておき、これにアトロピン 1.5×10^{-5} を適用させてみてもプロカインによつて生じた運動抑制状態にはなんら影響は認められなかつた。

b) 生体内腸管の場合： 0.5% 硫酸アトロピン 1.0～1.5 mg/kg を静注すると腸管の運動は抑制され、しだいに振幅の減少と緊張の低下をきたしてくる。このような状態のもとにプロカイン 0.5 mg/kg を静注すると急速に緊張の上昇と振幅の増大をきたし、それは多くのばあい注射後2分前後で最高に達し爾後しだいに注射前の運動に復してゆく (Fig. 3 参照)。

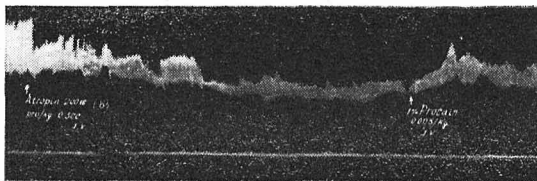


Fig. 3.

3) 塩酸ピロカルピンとの関係：

a) 腸管の場合： ピロカルピン 1.3×10^{-5} 応用により腸管の緊張は上昇し、強直状態に近き運動を現わしてくる。ついでプロカインを与えるとただちに緊張の下降とともに振幅の増大してくるのが見られる。

つぎにプロカインの前処置後これにピロカルピン 1.3×10^{-5} を適用すると、プロカインによつて抑制された腸管の

運動は著明な緊張の上昇とともに振幅の増大をおこしてくるのが認められた (Fig. 4 参照)。

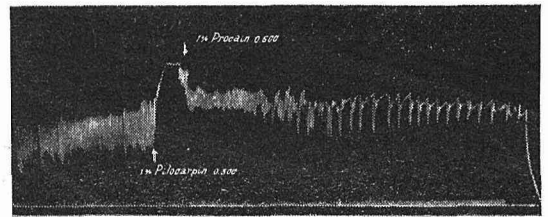


Fig. 4.

b) 生体内腸管の場合： 0.5% ピロカルピン溶液 1 mg/kg を静脈内に適用すると、腸管は一過性の緊張の低下をきたした後ただちに著明な緊張の上昇と振幅の増大をきたすが、この時プロカイン 0.5 mg/kg を静注すると振幅は増大したまた緊張の低下をきたし、しだいに振幅の減少と収縮頻度の減少が観察された (Fig. 5 参照)。

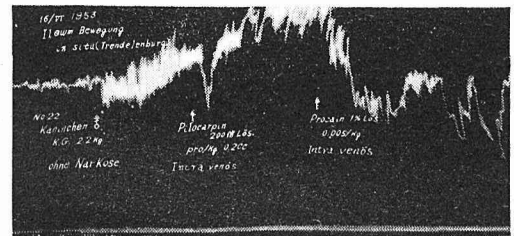


Fig. 5.

4) 硫酸マグネシウムとの関係： 塩化バリウムを適用しても著明な緊張の上昇をきたさないような大量の硫酸マグネシウムを与えたのちではプロカインの作用は発現できない。

またプロカインの前処置後硫酸マグネシウムを作用させると、プロカインによる緊張の低下および振幅の縮小は軽度ながらさらに硫酸マグネシウムによつて増強されるようである。

5) 塩化バリウムとの関係： $1:10^{-4}$ 濃度のプロカイン

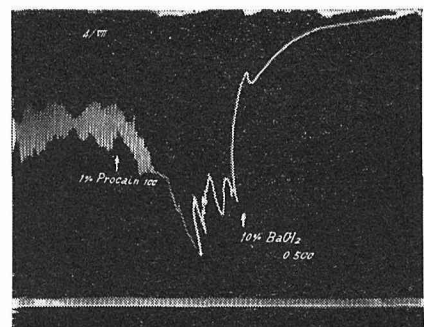


Fig. 6.

前処置で腸管運動の抑制後、 $1:10^{-3}$ 濃度の塩化バリウムを作用せしめるとただちに緊張の上昇をきたし強直状態に近き運動を示してくる (Fig. 6 参照)。逆に同量の塩化バリウムの前処置によつて腸管の運動を亢進せしめ、これに $1:10^{-4}$ プロカインを作用せしめると、運動は減退し緊張の低下と振幅の縮小をきたすのが観察された。

6) 酒石酸ニコチンとの関係： 正常腸管に $1:2 \times 10^{-4}$ 濃度のニコチンを適用すると一旦腸管の運動亢進作用が現われついで抑制作用が現われてくる。即ちニコチン適用直後特有な緊張の上昇をきたし、ついで緊張の下降と振幅の縮小をきたす。この状態のもとにプロカインを適用してみると腸管の緊張にも振幅にも変化は認められなかつたようである (Fig. 7 参照)。

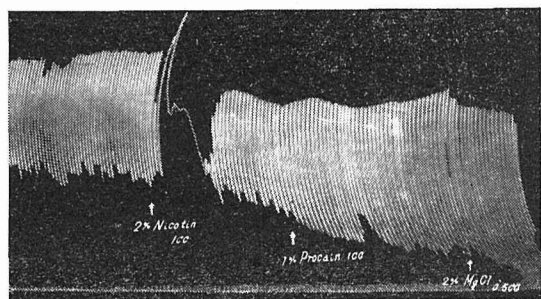


Fig. 7.

また逆にプロカインの前処置同量のニコチンを作用せしめた場合には、ニコチン特有の緊張の一過性の上昇ついで下降という変化が認められない。

7) 塩化マグネシウムとの関係： 正常腸管に $1:4 \times 10^4$ 濃度の塩化マグネシウムを作用させると著明に緊張の低下をひきおこし腸管の固有運動は停止して正常腸管に特有な振幅は煤紙上に現われなくなってくる。このときプロカインを作用せしめても、もはや緊張の上昇もまた下降も認められず同じ状態で経過してゆく。しかるにこれに、 $1:2 \times 10^4$ 塩化バリウムを適用するときわめて著明に緊張上昇が現われてくる (Fig. 8 参照)。逆に $1:10^4$ 濃度プロカインの

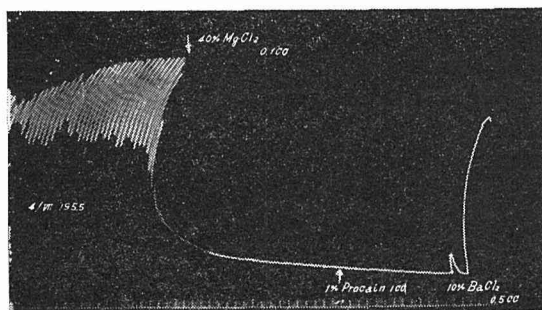


Fig. 8.

前処置をおこなつて著明な緊張の下降と振幅の縮小をおこさせて、これに塩化マグネシウムを作用させてみてもプロカインの緊張の低下状態には影響は認められず、さらに前回と同量の塩化バリウムを作用させてやると著明な緊張上昇作用を示してくるのが観察された。

総括並びに考按

私は前篇において塩酸プロカインは一定濃度の範囲内では常に剔出ならびに生体内腸管いずれのばあいにも腸管に抑制的に作用することを発表した。

さてその後おこなつた以上の実験成績を総括し塩酸プロカインの侵襲点につき考察を加えて見たい。

1) 交感神経との関係： 塩酸プロカインの単独作用は前述したごとく緊張の下降と振幅の減少を示すのであつて、この作用は交感神経末梢興奮による変化に類似している。しかしプロカインは元来コカインと異なり血管作用がなく、したがつて適用部位よりの吸収が速いとされている⁹⁾。またプロカインは中毒量で著明に血圧の下降をきたす¹⁰⁾。以上の事実からもプロカインは交感神経末梢興奮作用を有しているとは思われないのである。

Fig. 1 のごとくアドレナリンの適用により腸管の緊張は急激に下降し、振幅も減少をきたす。それに 0.5×10^{-5} 濃度のプロカインを適用するとさらに軽度ながら振幅の増大と緊張下降がつづいておこる。また逆にプロカインで緊張下降および振幅の減少をきたした時にアドレナリンを与えるとさらに緊張の低下が現われるのである。

この事実はプロカインが交感神経末梢に作用しないとしても説明はつけられる。プロカインはアドレナリンとは異なつた点を侵襲するように考えられるが、交感神経と無関係なりとは立証できなかった。一般に交感神経との関係を検するには、交感神経遮断剤¹¹⁾といわれる一群の薬物を併用するとよいのであるが、これらの薬物は腸管運動のごとく交感神経の興奮によつて抑制作用を示すような場合には、その遮断作用を明かに示さない。したがつてここに断定的に交感神経との関係を論ずることは困難である。

2) 副交感神経との関係： プロカイン適用により緊張下降および振幅減少をきたしている腸管に、ピロカルピンを与えるとただちに緊張上昇と強直様の筋収縮をきたすことから副交感神経末梢はプロカインにより麻痺していないことを示している。しかし興味のあることはアトロピンの前処置にて腸管運動の抑制した場合にはプロカインは Fig. 2, 3 に示すごとく剔出腸管の場合も生体内腸管適用の場合にも運動亢進を著明におこすことである。しかしこの運動亢進作用もアトロピン前処置後に出現するのであるから副交感神経の末梢の刺激によるものではない。

3) 筋内との関係：プロカインの緊張下降および振幅減少作用は筋肉自身の興奮性の減退とも考えられるのでこの点を追求して見たい。プロカインのこれらの作用は硫酸マグネシウムによる腸管の緊張下降および振幅減少作用とよく似ている。いま塩化バリウムにより緊張上昇せしめた腸管はプロカインにても硫酸マグネシウムにても同程度に緊張下降をきたす。この点はプロカインと硫酸マグネシウムの似ているところである。しかしさきにプロカインを適用しにちに塩化バリウムを適用すると塩化バリウムを適用すると塩化バリウムの筋刺激作用が現われる。すなわちプロカインは筋自身に作用してこれを麻痺せしめるとは思われない。

4) Auerbach 氏神経との関係：交感神経、副交感神経および筋肉に対する作用が主でないとすれば残つたのは Auerbach 氏神経叢に対する作用である。プロカインの単独作用を見ると、抑制作用の現われるまえに一旦亢進作用を示す例がときどき見られた。丁度ニコチンを適用したごとくである。この Auerbach 氏神経叢に対する作用を検討する目的で酒石酸ニコチンおよび菊地¹²⁾久本¹³⁾が利用している塩化マグネシウムを用いた。

正常腸管をニコチンで前処置すると一旦腸管運動亢進の状が現われて、ついで抑制的状が現われてくるが¹⁴⁾、この時プロカインを与えてもさらに緊張下降とか、振幅の減少作用は見られない。またプロカインを与えて腸管運動抑制の後期にニコチンを適用しても、ニコチンの Auerbach 氏神経叢刺激によるという運動亢進の状が出現しないし、抑制作用がさらに強く現われることもない。すなわちプロカインは Auerbach 氏神経叢の機能を抑制しているから、ニコチン作用が現われないように思われる。それでこの点をさらにはつきりさせるために菊地が発表しているが、一定の濃度の塩化マグネシウムは、Auerbach 氏神経叢のみを麻痺させ筋肉には無為であるということを利用した。即ち塩化マグネシウムの適用により腸管の緊張は下降し、運動は停止の状態になる。しかし塩化バリウムを与えるとただちに緊張上昇し筋の健存なることを示す。このように塩化マグネシウムで前処置した腸管にプロカインを与えても緊張の下降もまた上昇もきたさない (Fig. 8 参照)。即ち塩化マグネシウムですでに麻痺した Auerbach 氏神経叢へ、再び麻痺的に作用するプロカインがきてもこれ以上の麻痺作用は出現しないわけである。

以上系統的に侵襲点を考察してきたが、結局プロカインは主として Auerbach 氏神経叢に対して、初め軽度の興奮後麻痺的に作用するのであろう。

しかしこれが唯一のプロカインの作用とは断言できな

い。交感神経への作用も考えられるのである。アドレナリンおよびアトロピンによる運動抑制の状態のときにはプロカインは逆に機能亢進的に作用するのは、Auerbach 氏神経叢への興奮作用のほうが強く現われたと考えると理解されよう。

結 論

塩酸プロカインの作用の機序を家兔の腸管及び生体内腸管について検索し、つぎのごとき成績をえた。

1. プロカインとアドレナリンを併用すると腸管運動抑制作用が強く現われるようである。
2. ピロカルピン及び塩化バリウムによる腸管緊張上昇をプロカインは下降させる。
3. アトロピン適用後にはプロカインは軽度の腸管運動の亢進を起させる。
4. ニコチンおよび塩化バリウム適用後にはプロカインの抑制作用は現われない。
5. 以上の事実からプロカインの腸管運動の抑制作用は主として Auerbach 氏神経叢への作用であり、これがプロカインによりはじめ一過性に興奮しついで麻痺することに原因すると考えられる。

拙筆に臨み御校閲を賜つた田辺教授に深甚なる謝意を表し、あわせて終始御懇篤なる御指導と多大の御助言を賜つた田中助教授、また種々御助力と御便宜を与えられた薬理学教室員各位に衷心より謝意を表します。

(昭和 30. 9. 29 受付)

文 献

- 1) 高瀬：化学構造と薬理作用 64 (1952).
- 2) Graubard, D. J.: Am. J. Surg. 74, 765 (1947).
- 3) 伊藤：総合医学 6, 420 (昭 24).
- 4) 伊藤：総合医学 6, 481 (昭 24).
- 5) 渡辺：医学輯録 20 (昭 25).
- 6) 田中：日本薬理学雑誌 48, 896 (昭 27).
- 7) 中山：日本外科学雑誌 50 (1948).
- 8) 新津谷：札幌医誌 5, 195 (1954).
- 9) Kranz & Carr: Pharmacolog. prin. of med. pract. 346 (1951).
- 10) Kranz & Carr: Pharmacolog. prin. of med. pract. 350 (1951).
- 11) Kranz u. Carr: Pharmacolog. Prin. of med. pract. 671 (1951).
- 12) Kikuti, I.: Tohoku J. Exper. Med. 10, 577 (1928).
- 13) 久本：日本薬理学雑誌 48, 16 (昭 27).
- 14) Meyer-R. Gottlieb, H. H.: Exper. Pharmacol. 226 (1936).

Summary

A study was conducted in order to determine the effect of procaine on intestinal movement, by using isolated intestinal segments of rabbit and intestinal canal, in situ. The results were as follows.

- 1) Procaine inhibited the movement of intestinal canal in normal conditions.
- 2) Procaine produced an inhibitory action on the intestine previously stimulated by pilocarpine and BaCl_2 , while it produced a stimulating effect on the intestine inhibited by atropin.
- 3) The inhibitory action of procaine was depressed by previous administration of nicotine and MgCl_2 .
- 4) From these results, it was concluded that procaine while producing at first a stimulation of myenteric plexus later depresses it.

(Received Sept. 29, 1955).